Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.
Dr. med. h. c. Hans Freiher von Kreß

UNTERSUCHUNGEN MIT DEM TRYPTOPHAN-BELASTUNGSTEST ÜBER BEZIEHUNGEN VON VITAMIN B_6-MANGEL UND ARTERIOSKLEROSE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Moses Fichtenbaum
aus Rudnik

1962

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.
Dr. med. h. c. Hans Freiher von Kreß

UNTERSUCHUNGEN MIT DEM TRYPTOPHAN-BELASTUNGSTEST ÜBER BEZIEHUNGEN VON VITAMIN B_6-MANGEL UND ARTERIOSKLEROSE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Moses Fichtenbaum
aus Rudnik

Dekan: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. Ewald Harndt

Referent: Prof. Dr. med. Fritz A. Pezold

Korreferent: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Ernst Schütte

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. Juli 1962

Gliederung

I. Die Stellung des Vitamin B_6 im Stoffwechsel

1. Seine Rolle als Coenzym
2. Vitamin B_6 und Arteriosklerose
3. Vitamin B_6 und Fettstoffwechsel
4. Vitamin B_6 und Cholesterinstoffwechsel
5. Vitamin B_6 und essentielle Fettsäuren
6. Essentielle Fettsäuren und Cholesterinstoffwechsel
7. Vitamin B_6-Mangel und andere Erkrankungen

II. Der Tryptophanbelastungstest als spezifischer Test zum Nachweis eines Vitamin B_6-Mangels

1. Prinzip des Tests und Übersicht der Methoden
2. Der Nachweis der Xanthurensäure
   a) Aufstellung einer Eichkurve
   b) Prüfung der Methode von WACHSTEIN u. GUDAITIS
   c) Entwicklung einer Modifikation zur Ausschaltung von Fehlerquellen
   d) Beschreibung der Methode
   e) Normalgehalt des Harnes an Xanthurensäure
3. Ausführung des Belastungstestes und Normalwerte
4. Ergebnisse der Untersuchungen an Patienten mit Arteriosklerose und Diskussion

III. Zusammenfassung

IV. Schrifttum

I. Die Stellung des Vitamin B_6 im Stoffwechsel

Das Vitamin B_6 beteiligt sich in Form des Pyridoxalphosphats als Coenzym im intermediären Stoffwechsel von verschiedenen Enzymen: Transaminasen (MEISTER, MORRIS u. TICE; BRINE u. OLSON; SHWARTZMAN u. HIFT; CALDWELL u. Mc HENRY; DIETRICH u. SHAPIRO), Cysteindesulfhydrasen (MEISTER, MORRIS u. TICE; DIETRICH u. SHAPIRO), Dehydroxyphenylalanin-Decarboxylase (BLASCHKO, CARTER, O'BRIEN u. STANLEY; CHATAGNER, TABECHIAN u. BERGERET; HOPE), Histaminase (SINCLAIR (I)), Glutaminsäuretransaminase (MEISTER u. DOWNEY), Kynureninase (BRAUNSTEIN, GORYACHENKOVA u. PASCHINA). Auf das zuletzt genannte Enzym wird hier noch näher eingegangen werden. Hauptangriffspunkt des Vitamins ist vor allem der Abbau und Umbau von Aminosäuren, es beteiligt sich dabei an folgenden Vorgängen: 1. Transaminierung, 2. Razemisierung, 3. Decarboxylierung von Aminosäuren zu Aminen, 4. Auf- und Abbau von Aminosäuren, die schwefelhaltig sind. (Die Transaminierungsreaktion wurde eingehend von BRAUNSTEIN u. SEMJAKIN sowie METZLER, IKAWA u. SNELL untersucht. Sie stellten fest, dass die NH_2-Gruppe unter Bildung einer Ketosäure auf das Pyridoxal, das sich in das Pyridoxamin umwandelt, übertragen wird. Dieses gibt in einer zweiten Reaktion die Aminogruppe unter Rückverwandlung in das Aldehyd an eine andere Ketosäure weiter.)

Beobachtungen, die zu einer Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Vitamin B_6-Mangel und Arteriosklerose anregen, sind von verschiedenen Autoren gemacht worden. So haben RINEHART

u. GREENBERG (I, II, III) bei pyridoxinfrei ernährten Affen Gefässveränderungen erzeugt, die den Veränderungen bei der menschlichen Arteriosklerose sehr ähnlich waren. Sie bestanden in Schwellung der mukösen Grundsubstanz der Intima, Anhäufung von mukösem Material mit einer Proliferation der Intima-Zellen und Vermehrung der Grundsubstanz der Media. Betroffen waren die Abdominalaorta, Ilical- und Femoralarterien, Gefässe der Testikel, Nierenarterien und die Gefässe des Pankreas. Ausserdem stellten die genannten Autoren eine fettige Umwandlung der Leber mit einer Zirrhose sowie eine Karies der Zähne fest. MUSHETT u. EMERSON haben die Versuche bei Affen bestätigt und ausserdem unter Pyridoxinmangel eine Arteriosklerose bei Hunden festgestellt, die vor allem die untere und aufsteigende Aorta betraf. Ausserdem stellten sie eine Vergrösserung von Herz, Leber, Nieren und Nebennieren fest. Eine Herz- und Leberhypertrophie unter Pyridoxinmangelbedingungen stellte AGNEW (II) experimentell bei Ratten fest. Ferner fand er eine Nierenfibrose und eine Funktionsstörung der Glomerula mit folgender Haematurie (AGNEW I). Umgekehrt verminderte das Pyridoxin bei Spontanarteriosklerose alter Hühner die bindegewebige Grundsubstanz, in höherer Dosis auch das Kollagen der Aortenwand (WEITZEL u. BUDDECKE; BUDDECKE[+]). OLSEN u. MARTINDALE (I, II) fanden bei Vitamin B_6-Mangelversuchen an Ratten eine Hypertension. Auf den Bluthochdruck wird später noch einmal im Zusammenhang mit Fett- und Cholesterinstoffwechseluntersuchungen bei Pyridoxinmangel hingewiesen werden.

[+]) BUDDECKE (II)

Vielleicht lassen sich die hier jetzt beschriebenen verschiedenen Veränderungen und ihre möglichen Beziehungen zur Entstehung der Arteriosklerose durch die Hypothese von CAPRETTI u. MAGNANI (I); SILBERBERG u. LEVY; RINEHART u. GREENBERG (I, II, III) miteinander in Zusammenhang bringen, die vermuten, dass der Hauptangriffspunkt des Vitamin B_6 an der metachromatischen Grundsubstanz liegt, und dass es zur normalen Differenzierung der strukturlosen Grundsubstanz notwendig ist.

Da es aus der pathologischen Anatomie und Physiologie bekannt ist, dass Zusammenhänge zwischen Arteriosklerose und Fettstoffwechselstörungen bestehen, sind auch Beobachtungen über die Wirkung des Vitamins auf diesen Stoffwechsel von Interesse. Verschiedene Autoren stellten bei Ratten unter Vitamin B_6-Mangel eine Abnahme des Körperfettes fest (GAVIN u. Mc HENRY; Mc HENRY u. GAVIN; CARTER u. PHIZACKERLEY; BEATON u.a.; DESIKACHAR u. Mc HENRY). FRIED u. LARDY erklärten dieses Phänomen mit der Bedeutung des Pyridoxins beim Abbau der Aminosäuren (s.o.). Beim Fehlen von Pyridoxin und eiweissreicher Kost werden die Ratten ihrer verfügbaren Reserven für die Kohlenhydrat- und Fettsynthese beraubt. Eine Resorptionsstörung für Fette, Kohlenhydrate oder Eiweisse bei Pyridoxin-Mangel konnte nicht beobachtet werden. CARTER u. PHIZACKERLEY; TULPULE u. PATWARDHAN (II) fanden an Leberschnitten von Vitamin B_6-Mangelratten eine Abnahme der Oxydation von Natriumbutyrat und Natriumcaprylat. Umgekehrt stellten KOTAKE jr. u. INADA einen Vitamin B_6-Mangel nach

Verfütterung von Natriumbutyrat, -valerianat, -stearinat und -oleat fest. Dabei bedienten sie sich des Tryptophanbelastungstestes, der auch hier angewandt wurde. Diese Versuchsergebnisse wurden von WEITZEL, BUDDECKE, STRECKER u. ROESTER bestätigt. Sie fanden, dass das Pyridoxin zur Oxydation der Fettsäuren notwendig ist. CHAMPOUGNY u. LE BRETON (I, II) beobachteten im einzelnen, dass die Umwandlung von Palmitinsäure zu Palmitoleinsäure und von Stearinsäure zu Ölsäure durch gereinigte Enzymsysteme, die aus Rattenfettgewebe, Ochsen- und Kaninchenleber isoliert wurden, nur dann vonstatten ging, wenn Vitamin B_6 in phosphorylierter Form zugesetzt wurde.

Unter den Bedingungen von Fettsäure- und Pyridoxinmangel kann an Leberschnitten eine Abnahme der Oxydation von Fettsäuren nachgewiesen werden. Entsprechend ist die Jodzahl erniedrigt (TULPULE u. PATWARDHAN (I)), der Gehalt an Arachidonsäure gegenüber der Norm vermindert (SHERMAN, CAMPLING u. HARRIS). Die Arachidonsäure entsteht im tierischen Organismus aus Linolsäure (TURPEINEN; SMEDLEY-Mc LEAN u. NUNN; WIDMER u. HOLMAN; RIECKEHOFF; HOLMAN u. BURR; GREENBERG, ALBERT, DEUEL jr. u. BROWN; REISER; WITTEN u. HOLMAN; KLENK; STEINBERG, SLATON u. HOWTON; MEAD u. HOWTON). Zu dieser Umwandlung ist die Anwesenheit von Vitamin B_6 erforderlich (WITTEN u. HOLMAN; SHERMAN, CAMPLING u. HARRIS).
Der Vitamin B_6-Bedarf von Kücken steigt auf das 5-fache, wenn ihrer üblichen Kost 30 % Leinöl zugesetzt werden (KRATZER u. WILLIAMS), der der Ratte ist ebenfalls von der

Nahrungszusammensetzung abhängig (REGISTER, LEWIS, RUEGAMER u. ELVEHJEM). Ein hoher Gehalt an D,L-Tryptophan oder D,L-Methionin und Ölsäure bei nur suboptimalem Gehalt an Pyridoxin übt auf männliche Ratten einen wachstumshemmenden Effekt aus (SARMA, SNELL u. ELVEHJEM). SCHROEDER (I, II) und BUDDECKE[+)] nahmen an, dass der Pyridoxingehalt der Nahrung in bestimmten Jahreszeiten suboptimal sei. Sie warfen die Frage auf, ob möglicherweise bei übermässiger Einnahme von gesättigten Fettsäuren die Kapazität des Pyridoxalsystems überbeansprucht wird. Daraus würde ein relativer Mangel an essentiellen Fettsäuren resultieren, der seinerseits die Entstehung einer Arteriosklerose fördern könnte. Die neuen Untersuchungen an Arteriosklerotikern von SCHRADE, BIEGLER u. BÖHLE bestätigten die von SINCLAIR (II) aufgestellte Hypothese, dass der Arteriosklerotiker an einem essentiellen Fettsäuremangel leide.

Im Zusammenhang mit Vitamin B_6 und Arteriosklerose sind die Wirkungen des Vitamins auf den Cholesterinstoffwechsel von besonderem Interesse. SCHROEDER (II) hat mit einer Kost, die 20 % Maisöl, Vitamin B_6 und Kalzium-äthylen-diamin-tetraazetat enthielt, bei 20 Patienten den anfänglich hohen Cholesterinspiegel auf 20 % des Ausgangswertes senken können. KLEINSORGE u. ZIELKE gelang es bei der gleichen Anzahl von Arteriosklerotikern, darunter 15 mit einem Diabetes mellitus, den über 200 mg% hohen Serumcholesterinspiegel zu senken. Sie verabreichten 30 Tage lang dreimal täglich 4,7 g Linolsäure und 3 mg Pyridoxin. Dieselbe Medikation blieb ohne Einfluss

[+)] BUDDECKE (I)

auf den normalen Cholesterinspiegel. HUEPER und NELSON erhielten bei Hochdruckpatienten nach Gaben von Pyridoxin eine Senkung des anfänglich hohen Cholesterinspiegels und Blutdruckes. Ähnliche Untersuchungen hatten bei FAILEY ein etwas anderes Ergebnis: Er gab 21 Patienten mit einer Hypertension täglich 400 mg Pyridoxinhydrochlorid per os. 5 der Patienten hatten einen Diabetes mellitus. Bei ihnen kam es nach siebentägiger Medikation zu einem signifikanten Abfall des Serumcholesterins. Von den restlichen 16 Patienten reagierten nach einer Behandlung von 36 Tagen 10 in entsprechender Weise. Die übrigen 5 Patienten blieben unbeeinflusst. Gleichfalls bewirkte eine Kombination der Vitamine A, B_6 und E bei 62 Patienten mit arteriosklerotischen Gefässveränderungen ein Absinken des Gesamtcholesterins um 13 %, nachdem über 6 Wochen täglich 30 000 IE Vitamin A, 40 mg B_6 und 70 mg Vitamin E gegeben worden waren (HAMMERL u. PICHLER). Da VANOTTI u. GERVASONI nach Gaben von Vitamin A und E einen Anstieg des Gesamtcholesterins beobachtet haben, ist der cholesterinsenkende Effekt vor allem Vitamin B_6 zuzuschreiben. Dagegen konnten SCHETTLER u. a. mit derselben Vitaminzusammensetzung (Vitamin A 30 000 IE, B_6 30 mg und E 70 mg täglich) bei 74 Patienten mit Arteriosklerose keine eindeutige Wirkung auf das Serumcholesterin und den Blutdruck feststellen.

RINEHART u. GREENBERG (IV) stellten bei Affen unter Pyridoxinmangel nach Zugabe von 1 % Cholesterin zu der üblichen Kost eine stärkere Hypercholesterinaemie als beim Kontrolltier fest. Nach Gabe von Pyridoxin normalisierte sich der erhöhte Cholesterinspiegel.

HELLER gelang es, durch Verabreichung von Pyridoxal-5-phosphat das gestörte Lipidogramm bei 12 Patientinnen mit Schwangerschaftstoxikose im Sinne einer Senkung des Cholesterins zu normalisieren.

Dagegen konnten Mc FARLAND; BALAGUER-VINTRO u.a. bei Leghorn-Hühnern keine Wirkung des Pyridoxins auf die Hypercholesterinaemie, die durch Cholesterinverfütterung erzeugt wurde, feststellen, ebensowenig wie CAPRETTI u. MAGNANI (II, III) sowie MARTENS u. HOSKINS bei entsprechenden Versuchen an Kaninchen.

Von Interesse sind die Beziehungen zwischen Vitamin B_6 und den essentiellen Fettsäuren. Unter Vitamin B_6-Mangel, erzeugt durch Desoxypyridoxin, fielen die mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Serum bei 3 von 7 Probanden stark ab (MUELLER u.a.). HOVE u. HARRIS nehmen eine schützende Wirkung des Vitamin B_6 auf die essentiellen Fettsäuren an, weil seine chemischen Eigenschaften denen des Vitamin E ähneln. Das Vitamin E ist ein physiologisches Antioxydans (TAPPEL). In vitro- und in vivo-Versuchen bei Pflanzen wurde festgestellt, dass Pyridoxin die Oxydation ungesättigter Fettsäuren verhindert (VAN FLEET). HOVE u. HARRIS berichteten, dass Pyridoxin in Form der freien Base Vitamin A in Fischölen stabilisiert. Jedoch zeigte das fettlösliche Pyridoxin-5-monopalmitat keine oxydationshemmenden Eigenschaften (SAKURAGI u. KUMMEROW). SAKURAGI führt die antioxydative Aktivität des Pyridoxins auf die Hydroxylgruppe

in 3-Stellung zurück; diese zeigt die typischen phenolischen Reaktionen und gehört strukturell zur Gruppe der sterisch-gehinderten Phenole.

Nach DEUEL jr. haben die essentiellen Fettsäuren eine besondere Bedeutung für den Stoffwechsel und die Ablagerung von Cholesterin. Es ist nämlich nach Gabe von Fetten, die einen hohen Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie Linol-, Linolen- und Arachidonsäure, haben, eine erhebliche Senkung des Serumcholesterins bei Gesunden und Kranken beobachtet worden (BRONTE-STEWART, EALES, ANTONIS u. BROCK; MALMROS u. WIGAND; KINSELL, MICHAELS, FRISKEY u. SPLITTER). RUTSTEIN, INGENITO, CRAIG u. MARTINELLI gelang es, in vitro bei Versuchen an menschlichen Aortengewebszellen die durch Cholesteringabe auftretenden Ablagerungen von Lipoiden durch Verabreichung von Linolensäure zu verhindern. GORDON u.a. erhöhten den Cholesterinspiegel durch Kokosfettgaben (100 g/die) und beobachteten nach Zugabe von Sonnenblumenöl eine Senkung des Cholesterinspiegels und eine erhöhte Ausscheidung von Gallensäuren im Stuhl. Die Gallensäuren und zwar die Cholsäure sind das Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels beim Menschen, wie aus Versuchen von SIPERSTEIN u. MURRAY mit C-14 markiertem Cholesterin am Gallenfistel-Patienten hervorgeht. Darum schlossen GORDON u.a., dass die essentiellen Fettsäuren einen fördernden Einfluss auf den Abbau des Cholesterins haben müssten.

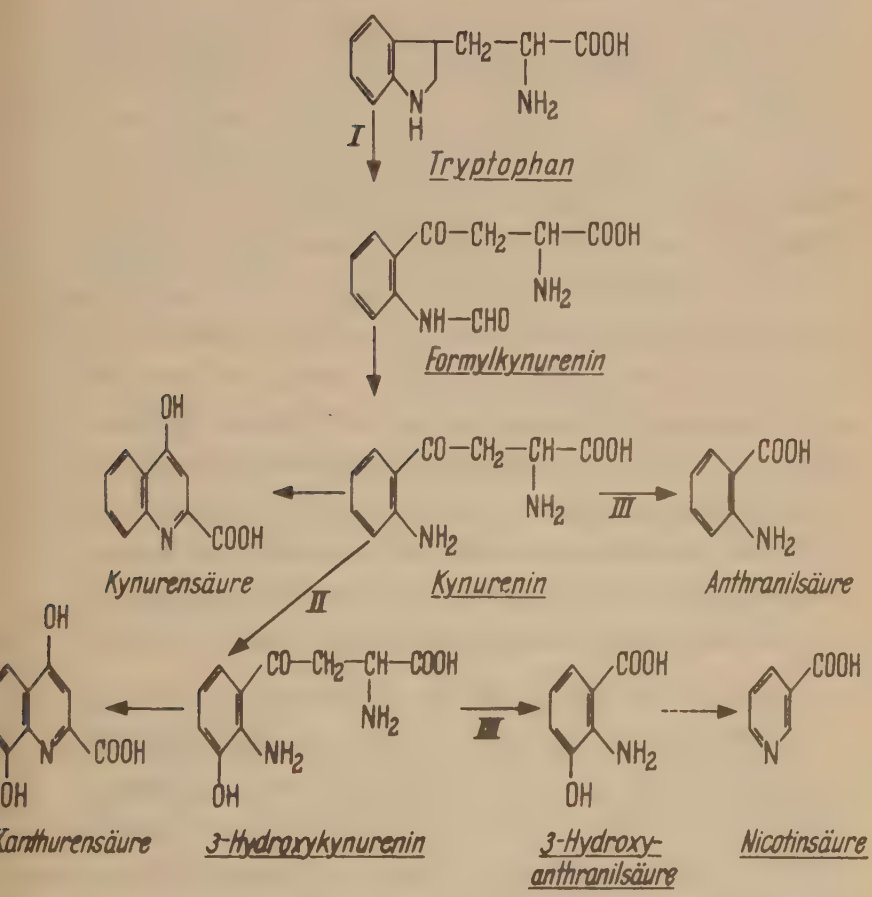
Ein Mangel an Vitamin B_6 wird bei verschiedenen Krankheitszuständen beschrieben: bei Lungentuberkulose durch Isonikotinsäurehydrazid-Behandlung, das ein Antagonist des Vitamin B_6 ist (BROWN, PRICE u. LARSON; BIEHL u. VILTER), bei Schwangerschaft (WACHSTEIN u. GUDAITIS(II, III, IV); WACHSTEIN u. LOBEL (I); WACHSTEIN; FRIEDMAN, BECKER, THOMPSON u. VILTER; HAWKINS, LEONARD u. COLES; NEUWEILER) und Schwangerschaftstoxikosen (ROSEN, LOWRY, FOLSOME u. BEHRMAN; WACHSTEIN u. GUDAITIS (III); HELLER), bei Lichtdermatosen (KNAPP u. GASSMANN), Nephropathien (MASKE), hypochromen Anaemien (THIEDERING jr.), Kinderkrämpfen nach Gaben von kondensierter, vitaminarmer Milch (BESSEY; RABE u. PLONKO), bei Carcinomen (MASKE; SEELIGER) und bei einigen Fällen von Diabetes mellitus (ROSEN, MAENGWYNN-DAVIES, BECKER, STONE u. FRIEDENWALD; MASKE; BENHAMOU u. LACROIX; eigene Beobachtung).

II. Der Tryptophanbelastungstest als spezifischer Test zum Nachweis eines Vitamin B_6-Mangels

1. Prinzip des Tests und Übersicht der Methoden

Der Tryptophanbelastungstest ist ein spezifischer Test zum Nachweis eines Vitamin B_6-Mangels und ist klinisch leicht durchführbar. Mit diesem Test kann man den Mangel sowie die suboptimale Versorgung des Körpers mit Vitamin B_6 nachweisen, auch wenn sie klinisch nicht manifest sind (VILTER; STIX-GLAZER u.a.; MASKE; RABE u. PLONKO; BUDDECKE; WACHSTEIN u. GUDAITIS (I, III, IV); BESSEY; KNAPP u. GASSMANN; THIEDERING jr.; FRIEDMAN u.a.; CHIANCONE). Der Test beruht darauf, dass dem menschlichen Organismus per os zugeführtes L-Tryptophan bei Fehlen oder Mangel von Vitamin B_6 zu Xanthurensäure umgewandelt wird (LEPKOVSKY u. NIELSEN; LEPKOVSKY, ROBOZ u. HAAGEN-SMITT; MILLER u. BAUMANN; ROSEN, HUFF u. PERLZWEIG; PORTER, CLARK u. SILBER (I, II); GREENBERG, BOHR, Mc GRATH u. RINEHART; SARRET; SARRET u. GOLDSMITH; ROSEN, LOWRY, FOLSOME u. BEHRMAN; ROSEN, LOWRY u. SPRINCE; STIX-GLAZER, MUELLER, THOMPSON, HAWKINS u. VILTER; CHIANCONE; WACHSTEIN u. GUDAITIS (I, II, III, IV); WACHSTEIN u. LOBEL (I, II); WACHSTEIN; VILTER; BECKER, STONE u. FRIEDENWALD; KOTAKE u. INADA; BROWN, PRICE u. LARSON; BUDDECKE; MASKE; THIEDERING jr.; KNAPP u. GASSMANN; HELLER; HAWKINS, LEONARD u. COLES; DALGLIESH (I). Die Xanthurensäure lässt sich im Harn nachweisen. Die chemischen Reaktionen des Tryptophanabbaus verlaufen im einzelnen folgendermaßen:

Der Abbau des Tryptophans



(Hauptabbauweg unterstrichen, Nebenprodukte ohne Unterstrich)

I Thiaminabhängige Reaktion

II Riboflavinabhängige Reaktion

III Pyridoxinabhängige Reaktion

Wie sich aus dem Schema ergibt, ist der durch III-III bezeichnete Hauptabbauweg nur bei Anwesenheit von Vitamin B_6 möglich. Das Pyridoxin fungiert nämlich als Coferment eines von WISS beschriebenen kynureninaseähnlichen Enzyms, das für den normalen Ablauf der Reaktion erforderlich ist. Es fördert die Absprengung der Alaninseitenkette von dem 3-Hydroxykynurenin (BRAUNSTEIN, GORYACHENKOVA u. PASCHINA). Bei Fehlen des Enzyms erfolgt eine oxydative Transaminierung der α-Aminogruppe des Hydroxykynurenins (DALGLIESH (III)) zur 2-Amino-3-Hydroxybenzoylbrenztraubensäure, die sich ihrerseits spontan zu Xanthurensäure umbildet (MUSAJO, SPADA u. CASINI). Auch bei der Umwandlung des Hydroxykynurenins in das Brenztraubensäurederivat wirkt Vitamin B_6 als Coferment mit; dass bei Mangel an dem Vitamin dennoch gerade dieser Weg beschritten wird, wird durch geringere Mangelempfindlichkeit des betreffenden Enzyms erklärt (SNELL).

Zur Spezifität des Tryptophanbelastungstests zum Nachweis eines Mangels an Vitamin B_6 beim Menschen sei auf Versuche von PORTER, CLARK u. SILBER (II) hingewiesen. Sie fanden bei Ratten mit demselben Test einen pathologischen Xanthurensäureanstieg unter Mangel an Vitamin B_1. Entsprechende Beobachtungen machten CHARCONNET-HARDING, DALGLIESH u. NEUBERGER an Ratten unter Vitamin-B_2-Mangel. Bei Vitamin-B_6-Mangel wird der Test ebenfalls positiv (LEPKOVSKY u. NIELSEN; LEPKOVSKY, ROBOZ u. HAAGEN-SMITT; MILLER u. BAUMANN; ROSEN, HUFF u. PERLZWEIG; PORTER, CLARK u. SILBER (I, II); DALGLIESH (I);

DALGLIESH u. TABECHIAN). Im Gegensatz zu diesem unspezifischen Verhalten des Tests bei Ratten konnten WACHSTEIN u. GUDAITIS (IV); WACHSTEIN; VILTER; BROWN, PRICE u. LARSON beim Menschen insofern eine Spezifität feststellen, als sie einen durch Vitamin B_6-Mangel hervorgerufenen Xanthurensäureanstieg auch durch Substitution von Vitamin B_1 und B_2 und Nicotinsäure nicht zum Rückgang bringen konnten.

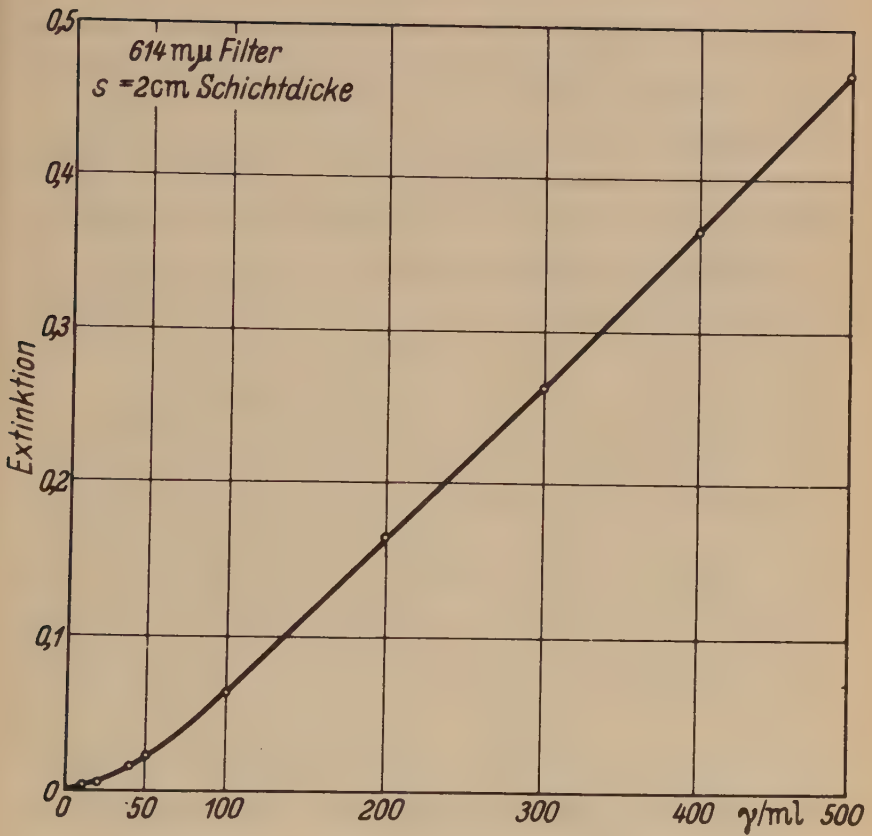
Die Xanthurensäure ist eine 4-8-Dihydroxychinolincarbonsäure. Ihre Konstitution wurde von MUSAJO aufgeklärt, der sie auch synthetisch darstellte. Die im Körper entstandene Xanthurensäure wird nicht im Organismus abgebaut, sondern unverändert ausgeschieden, wie die Versuche mit C-14 markierter Xanthurensäure bei Ratten und Kaninchen bewiesen haben (ROTHSTEIN u. GREENBERG). Sie wird entweder als freie Säure oder als Glucuronid, Sulfat oder Serinkonjugat ausgeschieden.

MUSAJO u. MINCHILLI wiesen die Xanthurensäure qualitativ mit Ferro-Salzen nach. Später wurde sie von LEPKOVSKY u. NIELSEN; LEPKOVSKY, ROBOZ u. HAAGEN-SMITT bei Pyridoxinmangel nach Tryptophanverfütterung mit Ferri-Salzen in alkalischem Milieu nachgewiesen. BAUMANN u. MILLER extrahierten den Urin mit Äther-Äthylalkohol und wiesen die Säure kolorimetrisch mit $FeCl_3$ nach; CLARK, SILBER u. PORTER (I) modifizierten diese Methode, indem sie die Extraktion mit Isoamylalkohol durchführten; diese Methode ist quantitativ ungenau (SARRET).

Eine etwas abgeänderte Methode entwickelten PERLZWEIG, HUFF u. ROSEN. Sie führten statt Ferrichlorid Ferriammonsulfat ein und pufferten mit $NaHCO_3$. Jedoch entstand bei einer 0,5%igen Konzentration von $NaHCO_3$ und Überschuss an Ferri-Ionen ein Niederschlag, der einen Teil des Pigments adsorbierte und so die Farbintensität der filtrierten Lösung verringerte (MILLER u. BAUMANN). ROSEN, LOWRY u. SPRINCE modifizierten diese Methode. Sie reduzierten den mit 5%iger $NaHCO_3$-Lösung alkalisierten Ferri-Xanthurensäure-Komplex durch Natriumhydrosulfit. Dann oxydierten sie diese Reagenzien. Wird das Hydrosulfit nicht vollständig oxydiert, so verblaßt die Farbe des Ferri-Xanthurensäure-Komplexes schnell. WACHSTEIN u. GUDAITIS (I) vereinfachten diese zeitraubende Methode durch die Einführung des Tri-(hydroxymethyl)-aminomethan-Maleinsäure-Puffers, der die Reduktion und nachfolgende Oxydation des Ferri-Xanthurensäure-Komplexes erübrigt. Eine andere Modifikation der Methode von PERLZWEIG, HUFF u. ROSEN beschrieben STIX-GLAZER, MUELLER, THOMPSON, HAWKINS u. VILTER. Dabei treten aber nach dem Neutralisieren mit 1-n-Salzsäure des vorher mit $NaHCO_3$ alkalisierten Urins sowie nach Eisenzugabe Trübungen auf (KNAPP u. GASSMANN).

DALGLIESH (I) arbeitete eine papierchromatographische Bestimmungsweise aus. Eine säulenchromatographische Methode benutzten PRICE u. DODGE. Angaben für einen fluorimetrischen Nachweis finden sich bei PRICE u. SATOH. Diese Methoden haben einen komplizierten und zeitraubenden Analysengang und sind

Eichkurve


614 mμ Filter
s = 2cm Schichtdicke
Extinktion
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
50
100
200
300
400
γ/ml
500

daher für klinische Untersuchungen nicht geeignet.

Nach sorgfältiger Prüfung der oben beschriebenen Methoden zur Bestimmung der Xanthurensäure wurde für die eigenen Untersuchungen die Methode von WACHSTEIN u. GUDAITIS (I) gewählt, da sie einfach in ihrer Ausführung ist. Sie beruht auf photometrischer Messung einer grünen Ferri-Xanthurensäure-Verbindung, die ohne weitere Anreicherungsverfahren bei schwach alkalischem pH im Harn gebildet wird.

In der Literatur werden noch einige andere Fehlermöglichkeiten, die beim Nachweis der Xanthurensäure entstehen können, beschrieben: So entsteht nach BAUMANN u. MILLER bei Zugabe von Ferri-Ionen zu p-Oxyphenylbrenztraubensäure eine grüne Färbung; jedoch liegt das Reaktionsoptimum bei pH 2, während die zum Nachweis der Xanthurensäure dienende Reaktion ihr Optimum bei pH 7,0 bis 8,1 hat. MUSAJO u. COPPINI untersuchten, ob beim Vorhandensein der der Xanthurensäure chemisch ähnlichen Kynurensäure im Harn Störungen beim Nachweis der Xanthurensäure auftreten. Sie konnten keine Störungen feststellen. Für die Spezifität der kolorimetrischen Methode sprachen sich auch ROSEN, LOWRY, FOLSOME u. BEHRMAN; MASKE ; PRICE u. SATOH aus.

Beim kolorimetrischen Nachweis der Xanthurensäure nach Gabe von D, L-Tryptophan beschrieben SARRET u. GOLDSMITH eine Störung, die durch das Auftreten von chromogenen Substanzen verursacht worden sei und nach Gabe des reinen L-Isomers vom Tryptophan nicht auftrat. STIX-GLAZER u. a. konnten diese

Beobachtungen nicht bestätigen. Bei den hier beschriebenen Untersuchungen wurde nur D, L-Tryptophan verwandt.

Zur Herstellung einer Eichkurve wurden vorher Lösungen mit verschiedenen bekannten Xanthurensäurekonzentrationen, entsprechend dem von WACHSTEIN u. GUDAITIS beschriebenen Verfahren, behandelt und die gewonnenen Extinktionen gegen die Konzentrationen aufgetragen. Die Eichkurve zeigte bei mehrfachen Bestimmungen eine große Konstanz und verlief zwischen 50 und 500 Gamma/ml linear. Das erste Stück der Eichkurve verlief bis zu einer Konzentration von 50 Gamma/ml Xanthurensäure leicht gebogen. Das entspricht den Beobachtungen von MASKE; ROSEN, MAENGWYNN-DAVIES u. a.; WISEMAN u. a.; ROSEN, MAENGWYNN-DAVIES u.a. setzten jeder Urinprobe 100 Gamma/ml Xanthurensäure zu, um auch im Anfang auf der Eichkurve einen linearen Verlauf zu erzielen. In der vorliegenden Versuchsreihe wurde darauf verzichtet, um zusätzliche Fehlerquellen zu vermeiden.

Zur Prüfung der Methode wurden Wiederfindungsversuche an Harnen angestellt. 4 ml Harn wurden 100 - 500 Gamma Xanthurensäure zugesetzt und die Xanthurensäure vor und nach dem künstlichen Zusatz nach der Methode von WACHSTEIN u. GUDAITIS bestimmt. Dabei zeigte sich, dass bei über 50 Versuchen nur 60 - 80 % der zugesetzten Xanthurensäure wiedergefunden wurden. Ähnliche Verluste fanden auch ROSEN, LOWRY u. SPRINCE, als sie zur Prüfung der Genauigkeit ihrer eigenen Methode des Xanthurensäurenachweises den Harnportionen bestimmte Mengen

an Xanthurensäure zugesetzt hatten, die sie mit Hilfe ihres Verfahrens quantitativ zurückzugewinnen versuchten. Die Ergebnisse der Prüfung wurden auch nicht besser, als entsprechend den Anregungen von ROSEN, LOWRY u. SPRINCE die Xanthurensäurekonzentrationen in den Harnproben erhöht wurden. Bei diesen Versuchen fiel auf, dass sich bei manchen Harnen die Lösungen trübten, vor allem nach Zusatz der Eisen-(3)-Lösung. Es liegt nahe, diese Trübungen mit der Bildung von Phosphaten bzw. Oxalaten in Zusammenhang zu bringen. Setzte man künstlich Oxalsäure Xanthurensäurelösungen zu, ergaben sich bei der Bestimmung Trübungen, jedoch wurde die Menge richtig erfasst, bei Zusatz von Phosphorsäure zu reinen Xanthurensäurelösungen stellten sich sowohl Trübungen als auch Xanthurensäure-Verluste ein.

Aus dem Gedanken heraus, die Anionen der niederschlagbildenden Salze zu entfernen, wurde die Methodik so modifiziert, dass der Harn vor dem Versuch mit $CaCl_2$ in ammoniakalischer Lösung versetzt und zentrifugiert wurde. Die Wiederfindungsversuche nach dieser Modifikation ergaben jetzt zufriedenstellende Ergebnisse, indem 85 - 115 % der zugesetzten Xanthurensäure wiedergefunden wurden.

Für das Verfahren wurden folgende Reagenzien benutzt:

1) Eine 0,4 molare Pufferlösung aus Tri-(hydroxymethyl)-aminomethan: 58,0 g Maleinsäure und 60,6 g Tri-(hydroxymethyl)-aminomethan werden in 500 ccm dest. Wasser gelöst, nach Zufügen von 4,0 g Tierkohle geschüttelt und abgefiltert. Zu 40 ccm des Filtrats werden 48,4 ccm 1-n-NaOH gegeben und auf 100 ccm mit Aqua dest. aufgefüllt. Anschliessend wird das pH auf 7,8 eingestellt.

2) Eine 1,7%ige wässerige Lösung von Ferriammoniumsulfat, 50%ige $CaCl_2$-Lösung, 25%ige Ammoniumhydroxydlösung und eine 25%ige Salzsäurelösung.

Zur Bestimmung wurden 20 ccm Urin mit 10 Tropfen Calciumchloridlösung versetzt und mit 7 Tropfen Ammoniak alkalisiert, dann mit 3000 U/Min. 30 - 45 Minuten lang zentrifugiert. Daraufhin wurde der Abguss mit 25 %iger Salzsäure neutralisiert. 4 ccm dieses Abgusses wurden mit 6 ccm Aqua dest. auf 10 ccm aufgefüllt, mit 10 ccm Puffer versetzt und gemischt. 10 ccm der Mischung, die als Leerwert dienten, wurden abpipettiert und zu den restlichen 10 ccm 0,1 ccm der Ferriammoniumsulfatlösung gegeben und gemischt. Nach 5 Min. wurde im Photometer ELKO II bei 614 mμ in 2 cm Schichtdicke die Extinktion gegen den Leerwert gemessen. Die Konzentration der Xanthurensäure wurde auf der Eichkurve abgelesen. In dieser modifizierten Form ist eine Bestimmung der Xanthurensäure im Harn durchführbar.

Tabelle 1: Wiedergewinnung von vorher zugesetzter Xanthurensäure im Harn nach der WACHSTEIN-GUDAITIS-Methode mit und ohne Kalzium-Chlorid-Zusatz

Originalmethode nach WACHSTEIN u. GUDAITIS				Modifikation mit $CaCl_2$	
Xanthurensäure in Gamma/4 ccm Harn					
Im Nativharn	Zusatz	Wiedergefunden Gamma	Proz.	Wiedergefunden Gamma	Proz.
10	--	--	--	--	--
	100	70	70	90	90
	200	142	71	218	109
	300	195	65	270	90
	500	342	68	476	95

Im Nativ-harn	Zusatz	Wiedergefunden Gamma	Proz.	Wiedergefunden Gamma	Proz.
15	--	--	--	--	--
	100	70	70	100	100
	200	134	67	170	85
	300	236	79	274	91
	500	380	76	484	97
20	--	--	--	--	--
	100	76	76	92	92
	200	140	70	180	90
	300	204	68	270	90
	500	342	68	476	95

Eine spontane Xanthurensaureausscheidung ohne vorherige Tryptophangabe wurde von verschiedenen Autoren beschrieben. Bei eigenen Versuchen zeigte sich, dass ohne Tryptophangaben im Harn Extinktionen von 0,002 - 0,033 auftraten, ob diese der Xanthurensäure teilweise oder ganz anderen Stoffen zuzuschreiben sind, ist strittig und nicht geprüft worden. HELLER stellte Werte von 5 mg/24 Std. fest, MASKE 9,5 mg/24 Std. im Durchschnitt. WACHSTEIN u. GUDAITIS (II) nehmen an, dass die Xanthurensäurewerte, die sie ohne Belastung in Höhe von durchschnittlich 5 mg/24 Std. fanden, nicht auf spontan ausgeschiedene Xanthurensäure, sondern auf unbekannte Substanzen zurückzuführen sind, die die entsprechende Farbreaktion geben. MASKE konnte bei Vitamin B_6-Mangel keine Beziehung zwischen der spontanen Xanthurensäureausscheidung und der Ausscheidung nach Belastung feststellen, d. h. bei Mangel an Vitamin B_6 stieg die Spontanausscheidung nicht an.

Den ersten Tryptophanbelastungstest beim Menschen führten GREENBERG, BOHR, Mc GRATH u. RINEHART durch. Sie verabreichten ihren Patienten 10 g D,L-Tryptophan oral, etwa das Zehnfache des Normalgehaltes der Nahrung an Tryptophan (BROWN, PRICE u. ELLIS). Die obere Grenze der normalen Xanthurensäureausscheidung nach vorangegangener Gabe von 10 g D,L-Tryptophan in 24 Std. liegt beim Gesunden nach BIEHL u. VILTER; KNAPP u. GASSMANN, WACHSTEIN u. GUDAITIS (II) bei 30 mg/24 Std. MASKE gibt sie mit 50 mg an. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde eine Ausscheidung unter 40 mg/24 Std. als normal angesehen. Ab einschliesslich 40 mg/24 Std. galten die Werte als pathologisch (HELLER). Bei Belastung mit 5 g D,L-Tryptophan liegt nach MASKE die obere Grenze bei 25 mg/24 Std., während HELLER eine Ausscheidung unter 20 mg als normal ansieht.

Von verschiedenen Autoren wurde der Tryptophanbelastungstest verschieden gehandhabt: Einige führten die Untersuchungen an Harn durch, der innerhalb von 10 Stunden nach Verabreichung des Tryptophans gesammelt worden war (ROSEN, LOWRY u.a.; MASKE), andere an 8-Stunden-Harn (WISEMAN, KALANT u. HOFFMAN). Hier wurde folgendermaßen verfahren: Der Patient erhielt abends um 18^{00} Uhr 10,o g D,L-Tryptophan per os. Danach wurde der Urin bis zum nächsten Tag um 18^{00} Uhr gesammelt. Da nach BROWN, PRICE u. ELLIS die Xanthurensäureausscheidung bei konstanter und selbstgewählter Kost die gleiche war, wurde von einer bestimmten Kost abgesehen

und die übliche Krankenhauskost verabreicht. Es wurde lediglich darauf geachtet, dass die Mahlzeiten arm an Vitamin B_6 waren, um Störungen des Tests zu vermeiden (BROWN, PRICE u. LARSON; HELLER). Um das zu erreichen, wurden folgende Nahrungsmittel fortgelassen: Bananen, Zitronen, Apfelsinen, Spinat, Weizenvollkornbrot, Roggenbrot, Fleisch und Leber. Der Test wurde zunächst an 10 gesunden Normalpersonen und 2 Graviden durchgeführt. Wie die Tabelle 2 zeigt, kann man bei Normalpersonen mit einer Ausscheidung von 8,0 - 38,0 mg/24 Std., durchschnittlich mit 24 mg/24 Std., rechnen. Die Erhöhung im Falle des sicheren Vitamin B_6-Mangels bei den Schwangerschaften zeigt die Brauchbarkeit dieses Tests.

Tabelle 2: Tryptophanbelastungstest bei 10 gesunden Versuchspersonen und 2 Schwangeren Mens IX u. X

Versuchsperson	Alter J.	Geschl.	Ausscheidung mg Xanthurensäure/24 Std.	Bemerkungen
Zi. J.	54 J.	M	15,0	
Fe. D.	18 J.	M	36,0	
Ri. E.	47 J.	M	25,0	
Pr. H.	28 J.	M	31,0	
Br. F.	40 J.	M	26,0	
Zi. H.	21 J.	M	19,0	
Ri. E.	40 J.	M	8,0	
Ki. G.	18 J.	M	38,0	
Kr. H.	16 J.	F	25,0	
Kl. M.	32 J.	F	15,0	
Kn. L.	18 J.	F	158,0	Grav. M. IX
Ha. I.	18 J.	F	491,0	Grav. M. X

Nach der beschriebenen Methode wurden in der I. Medizinischen Universitätsklinik 48 Patienten mit Arteriosklerose untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigt die folgende Tabelle (Tabelle 3). Die Krankheitsfälle wurden nach folgenden Gruppen unterteilt:

1. Arteriosklerose der peripheren Gefäße (Arteriosklerotischer Gefäßverschluß, Claudicatio intermittens)
2. Coronarinfarkte und Coronarsklerosen.
3. Cerebralsklerosen (Apoplexia cerebri)
4. Allgemeine Arteriosklerosen. (Patienten mit röntgenologisch festgestellter Atheromatose der Gefäße).
5. Arteriosklerose bei Diabetes mellitus.

Tabelle 3: Ergebnisse des Tryptophan-Belastungstests bei 48 Patienten mit Arteriosklerose, unterteilt in verschiedene Gruppen.

Patient	Alter	Geschl.	D i a g n o s e	mg XS/24 Std.
Ur. R.	42 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung	41,0
Ni. F.	60 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung, beginnende Gangrän d. Zehen	25,0
Ha. W.	62 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung, Hypertonie	54,0
Ue. W.	67 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung	30,0
Ku. J.	60 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung	19,0
Schr. H.	68 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung	21,0

Patient	Alter	Geschl.	D i a g n o s e	mg XS/24 Std.
Cza.A.	61 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung	50,0
Gl. B.	55 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung	12,0
Ha. E.	53 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung	22,0
Jo. O.	71 J.	M	Arteriosklerot. Durchblutungsstörung	23,0
Ku. H.	81 J.	M	Coronarinfarkt	97,0
Sa. G.	75 J.	M	Coronarinfarkt	18,0
Ho. E.	63 J.	M	Coronarinfarkt	51,0
Ma. G.	63 J.	M	Coronarinfarkt	27,0
Gö. F.	67 J.	M	Coronarinfarkt	17,0
Kr. F.	61 J.	M	Coronarinfarkt	17,0
Co. M.	64 J.	M	Coronarinfarkt	30,0
Wi. J.	62 J.	F	Coronarinfarkt	13,0
St. I.	64 J.	F	Coronarinfarkt	15,0
Mo. P.	55 J.	M	Coronarinfarkt	23,0
Ju. W.	61 J.	M	Coronarsklerose	49,0
Ot. A.	80 J.	F	Coronarsklerose	8,0
Ke. F.	75 J.	F	Coronarsklerose, Hypertonie	19,0
Ma. A.	74 J.	F	Coronarsklerose, Hypertonie	65,0
Ma. H.	75 J.	F	Coronarsklerose, Hypertonie	12,0
Kil. H.	78 J.	F	Apoplektischer Insult	28,0
Kö. A.	77 J.	F	Hypertonie, Verkalkung der A. carotis int.	10,0
Zi. O.	79 J.	M	Apoplektischer Insult	18,0
Ot. K.	72 J.	M	Apoplektischer Insult	15,0
We. A.	52 J.	M	Apoplektischer Insult	14,0
Pu. K.	72 J.	M	Apoplektischer Insult	33,0
Mi. H.	78 J.	F	Apoplektischer Insult	2,0
Ad. M.	67 J.	F	Apoplektischer Insult	9,0
Dr. A.	83 J.	F	Apoplektischer Insult	6,0
Se. H.	68 J.	F	Apoplektischer Insult	16,0

Patient	Alter	Geschl.	D i a g n o s e	mg XS/24 Std.
We. E.	76 J.	F	Arteriosklerose, Hypertonie	74,0
Da. E.	62 J.	F	Arteriosklerose, Hypertonie	29,0
Se. A.	76 J.	F	Arteriosklerose, Hypertonie	35,0
Me. H.	76 J.	F	Arteriosklerose, Hypertonie	41,0
Gl. F.	70 J.	M	Arteriosklerose, Hypertonie	23,0
Ha. P.	79 J.	M	Arteriosklerose	21,0
Ga. W.	62 J.	M	Arteriosklerose	64,0
Gr. L.	78 J.	F	Arteriosklerose	20,0
Sa. E.	45 J.	F	Arteriosklerose	31,0
Gr. C.	75 J.	F	Arteriosklerose	18,0
Cw. L.	70 J.	F	Arteriosklerose	64,0
No. L.	73 J.	F	Diabet. mell., Coronarsklerose	151,0
Le. W.	60 J.	M	Diabet. mell., Arteriosklerose	50,0
Th. G.	57 J.	M	Diabet. mell., Arteriosklerose	48,0
Si. E.	60 J.	F	Diabet. mell., Arteriosklerose	20,0
Wi. A.	65 J.	F	Diabet. mell., Arteriosklerose, Apoplektischer Insult	31,0

Von 48 untersuchten Patienten mit Arteriosklerose fand sich in 14 Fällen ein Ergebnis des Tryptophan-Belastungstests, das für einen Vitamin B_6-Mangel sprach. Das entspricht einem Verhältnis von rund 29 %. Bei den übrigen Patienten fand sich kein Anhalt für einen Vitamin B_6-Mangel. Mit den hier durchgeführten Untersuchungen kann also kein Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Mangel an Vitamin B_6 gefunden werden.

Innerhalb der untersuchten Gruppen von Arteriosklerose wurde eine pathologische Vermehrung in folgender Höhe gefunden (Zahlen abgerundet):

Coronarsklerotische Gruppe 24 %
Peripher-arteriosklerotische Gruppe 36 %
Allgemein-arteriosklerotische Gruppe 36 %
Diabetes mit arteriosklerotischer Komplikation 60 %
Cerebralsklerotische Gruppe 0 %

Die Unterschiede zwischen den Werten der drei ersten und der beiden letzten Gruppen sind zwar auffallend, jedoch rechtfertigen die kleinen Zahlen in den einzelnen Gruppen keinen sicheren statistischen Schluss. Aus dem Schrifttum liegen einige Ergebnisse des gleichen Tests vor, die ebenfalls bei Kranken mit Arteriosklerose gewonnen wurden. Auch hier handelt es sich nur um wenige Fälle. WACHSTEIN u. GUDAITIS (II) fanden 1952 unter 5 Patienten mit Arteriosklerose keine einzige pathologische Xanthurensäureausscheidung im Sinne eines Vitamin B_6-Mangels. WACHSTEIN u. LOBEL (II) beschrieben 1956 Ergebnisse des Tests an 6 Patienten, von denen zwei eine Arteriosklerose hatten und 4 einen Diabetes mellitus ohne Arteriosklerose. Auch hier war in keinem Falle die Xanthurensäureausscheidung pathologisch erhöht.

Im Gegensatz zu diesen Befunden beschrieben ROSEN, MAENGWYNN-DAVIES u. a. 1955 eine pathologisch vermehrte Xanthurensäureausscheidung bei 8 von 13 Kranken mit Retinopathia diabetica. Ohne in Anbetracht der kleinen Zahlen Anspruch auf statistische

Signifikanz zu erheben, sei darauf hingewiesen, dass das zuletzt genannte Ergebnis dem aus eigenen Untersuchungen bei Diabetikern gewonnenen etwa entspricht.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass BENHAMOU u. LACROIX 1957 experimentell in einer nicht näher genannten Anzahl von Fällen einen Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Störungen im Vitamin B_6-Haushalt gefunden haben. Sie stellten nämlich bei Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose und bei Diabetikern mit Gefäßveränderungen eine Vermehrung der Pyridoxinausscheidung nach vorheriger Injektion von Vitamin B_6 um mehr als das Doppelte gegenüber der Ausscheidung bei Gesunden fest.

Auf ganz anderem Wege gingen BOXER, PRUSS u. GOODHART 1957 vor. Sie untersuchten den Vitamin B_6-Gehalt der Leukozyten von 36 Arteriosklerotikern und fanden in 7 Fällen weit unter der Norm liegende Werte.

Zusammenfassung

Nach einer kurzen Übersicht über die Stellung des Vitamins B_6 im Stoffwechsel und insbesondere seine Beziehungen zu Störungen des Lipidstoffwechsels und zur Arteriosklerose wird der Tryptophanbelastungstest als spezifische Prüfmethode auf Vitamin B_6-Mangel im einzelnen beschrieben. Dabei wird eine in der hiesigen Universitätsklinik eingeführte Modifikation der Methode von WACHSTEIN u. GUDAITIS angewendet, mit der es gelingt, sonst auftretende Ungenauigkeiten in Form von Xanthurensäureverlusten im Harn bis zu 30 % zu vermeiden. Die hier übliche Ausführung des Tests wird genau beschrieben. Von 48 Patienten mit Arteriosklerose zeigten nur rund 29 % der Kranken einen nachweisbaren Vitamin B_6-Mangel, so dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Gefäßerkrankung und dem Vitamin B_6-Mangel unwahrscheinlich ist. Auf eine allerdings nicht signifikante Häufigkeit von Vitamin-B_6-Mangel bei Diabetes mellitus, die sich hier wie auch bei Untersuchungen aus dem Schrifttum gefunden hat, wird hingewiesen.

Schrifttum

Agnew, L.R.C.	(I) Renal Lesions in Pyridoxine-Deficient Rats. J. Pathol. a. Bact. 63,699,1951
Agnew, L.R.C.	(II) Cardial, Renal and Hepatic Hypertrophy in Pyridoxine-Deficient Rats. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 90, 452, 1955
Balaguer-Vintro, I., J. Nolla-Panades, J. de Orus-Navarro, E. Menini, J. Gibert-Queralto	Role of the Phenylethylacetic Acid, the Linoleic Acid and the Pyridoxine in the Experimental Atherosclerosis in the Chick. Acta Cardiol. 13, 66, 1958
Beaton, J.R., J.L. Beare, G.H.Beaton, E.F. Caldwell, G.Ozawa, E.W. Mc Henry	Studies on Vitamin B_6. I. Chronological Sequence of Biochemical Defects in the Vitamin B_6-Deprived Rat. J. Biol. Chem. 207,385,1954
Benhamou, E., R. Lacroix	L'Epreuve de Pyridoxinurie Provoquée chez le Sujet Normal et Pathologique. C. rend. Soc. biol. 151, 329, 1957
Bessey, O.A.	Role of Vitamins in the Metabolism of Amino Acids. J.A.M.A. 164, 1224, 1957
Biehl, J.P., R.W. Vilter	Effect of Isoniazid on Vitamin-B_6 Metabolism. Its Possible Significance in Producing Isoniazid Neuritis. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 85, 389, 1954
Blaschko, H., C.W.Carter, J.R.P. O'Brien, G.H.S. Stanley	Pyridoxin in Relation to Amine Formation in the Mammalian Liver. J. Physiol. 107, 18 P, 1948
Boxer, G.E., M.P.Pruss, R.S. Goodhart	Pyridoxal-5-Phophoric Acid in Whole Blood and Isolated Leucocytes of Man and Animals. J. Nutrit. 63, 623, 1957
Braunstein, A.E., E.W.Goryachenkova, G. Paschina	Enzimatitscheskoje Obrazowanije Alanina iz L-Kynurenina i L-Tryptophana. Rol Vitamina B_6 w etom Processe. Biochimija 14, 163, 1949
Braunstein, A.E., M.M. Semjakin	Teorija Processow Aminokislotnogo Obmiena Katalisierujemych Pyridoksalewymi Enzymami. Dokl.Akad. Nauk SSSR 85, 1115, 1952

Brin, M., R.E. Olson — Zitiert aus: An Anti-Vitamin B_6 Action of L-Penicillamine. Kuchinskas, E.J., H. Horvath, V. du Vigneaud. Arch. Biochem. a. Bioph. 68, 69,1957

Bronte-Stewart, B., L. Eales, A.Antonis, J.F. Brock — Coronary-Artery-Disease Lancet 1, 101, 1956

Brown, R.R., J.M. Price, M.E.Ellis — Quantitative Studies on the Urinary Excretion of Tryptophan Metabolites by Humans Ingesting a Constant Diet. J. Nutrit. 60, 323, 1956

Brown, R.R., J.M. Price,F.C.Larson — Quantitative Studies on Human Urinary Metabolites of Tryptophan as Affected by Isoniazid and Desoxypyridoxine. J. Clin. Investig. 36, 1600, 1957

Buddecke, E. — I) Biochemie und Klinik der Xanthurensäure. Ärztl. Forschung, 10, 57, 1956

Buddecke, E. — II) Untersuchungen zur Chemie der Arterienwand III. Veränderung und Beeinflussung des Aortenbindegewebes bei tierexperimenteller Arteriosklerose. Zschrft. physiol. Chem. 310, 199, 1958

Caldwell, E.F., E.W. Mc Henry — Studies on Vitamin B_6 and Transamination in Rat Liver. Arch. Biochem. a. Bioph. 45, 97, 1953

Capretti, G., B. Magnani — (I) Studi sulla Vitamina B_6. -Sulla Azioni Vascolari e Capillarotrope Gior. clin. med. 31, 1299, 1950

Capretti, G., B. Magnani — (II) Vitamina B_6 ed Aterosclerosi Sperimentale da Colesterolo. Gior. clin. med. 31, 989, 1950

Capretti, G., B. Magnani — (III) Vitamina B_6 ed Aterosclerosi Sperimentale da Colesterolo. Gior. clin. med. 32, 417, 1951

Carter, C.W., P.I.R. Phizackerley — The Influence of Pyridoxine on Fat Metabolism in the Rat. Biochem. J. 49, 227, 1951

Champougny, J. E. Le Breton — (I) L'amide Nicotinique, la Pyridoxine et L'acide Pantothénique, Vitamines du Groupe B, Sont des Coenzymes de la Déhydrogenase des Acides Gras Supérieurs Compt. rend. Soc. biol. 141, 43, 1947

Champougny, J., E. Le Breton
(II) Recherches sur le Mécanisme D'action de L'amide Nicotinique, de la Pyridoxine et de L'acide Pantothénique Comme Coenzymes de la Déhydrogenase des Acides Gras Supérieurs.
Compt. rend. Soc. biol. 141, 45, 1947

Chatagner, F., H. Tabechian, B. Bergeret
Zitiert aus:
An Anti-Vitamin B6 Action of L-Penicillamine.
Kuchinskas, E.J., A. Horvath, V. du Vigneaud.
Arch. Biochem. a. Bioph. 68, 69, 1957

Charconnet-Harding, F. C.E. Dalgliesh, A. Neuberger
The Relation Between Riboflavin and Tryptophan Metabolism, Studied in the Rat.
Biochem. J. 53, 513, 1953

Chiancone, F.M.
L'Indice Xanturenico Come "Test" di Carenza di Piridoxinica.
Farmaco 6, 314, 1951

Dalgliesh, C.E.
(I) The Relation Between Pyridoxine and Tryptophan Metabolism, Studied in the Rat.
Biochem. J. 52, 3, 1952

Dalgliesh, C.E.
(II) The Relation Between Thiamine, Biotine and Tryptophan Metabolism, Studied in the Rat.
Biochem. J. 61, 328, 1955

Dalgliesh, C.E.
(III) Excretion of Coniugated 2-Amino-3-Hydroxyacetophenone by Man and Its Significance in Tryptophan Metabolism.
Biochem. J. 61, 334, 1955

Dalgliesh, C.E., H. Tabechián
Comparison of Uniformly C-14 Labelled L-Phenylalanine.
L-Tyrosine and L-Tryptophane in the Rat.
Biochem. J. 62, 625, 1956

Desikachar, H.S.R., E.W. Mc Henry
Some Effects of Vitamin B6 Deficiency on Fat Metabolism in Rats.
Biochem. J. 56, 544, 1954

Deuel, H.J. jr.
Newer Concepts of the Role of Fats and of the Essential Fatty Acids in the Diet.
Food Res. 20, 81, 1955

Dietrich, L.S., D.M. Shapiro
Antagonist Studies:
Comparison of Desoxypiridoxine and Pyridoxine-Deficiency Therapy on Various Vitamin B6 Enzymes.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 84, 555, 1953

Failey, R.B. jr.	Effect in Man of Large Doses of Pyridoxine on Serum Cholesterol. Circulat. Res. 6, 203, 1958
Fleet, D.S., van	The Enzymatic and Vitagen Properties of Unsaturated Fats as they Influence the Differentiation of certain Plant Tissues. Am. J. Botany 30, 678, 1943
Fried, R., H. Lardy	Water-Soluble Vitamins, Part. II. Ann. Rev. Biochem. 24, 393, 1955
Friedman, B.J., L. Becker, C. Thompson, R.W. Vilter	Vitamin B_6 Metabolism in the Post Partum Period. J. Lab. a. Clin. Med. 46, 817, 1955
Gavin , G., E.W. Mc Henry	The B Vitamins and Metabolism. III. The Effect of Vitamin B_6 upon Liver and Body Fat. J. Biol. Chem. 132, 41, 1940
Gordon, H., B.Lewis, L. Eales, J.F. Brock	Effect of Different Dietary Fats on the Faecal End- Products of Cholesterol Metabolism. Nature 180, 923, 1957
Greenberg, S.M., L.E. Albert, A.J. Deuel jr., F.B. Brown	The Effect of Fat Level of the Diet on General Nutrition. VII. Comparison of the Potency of Arachidonic and Linoleic Acids in Furnishing the Requirements for Essential Fatty Acids in the Rat. J. Nutrit. 45, 521, 1951
Greenberg, L.D., D. Bohr, H.Mc Grath, J.F. Rinehart	Xanthurenic Acid Excretion in the Human Subject on a Pyridoxine-Deficient Diet. Archiv. Biochem. 21, 237, 1949
Hammerl, H., O. Pichler	Die Bedeutung der Vitamine A, E und B_6 für die Genese und Therapie arteriosklerotischer Gefässveränderungen. Wiener klin. Wschr. 25, 468, 1960
Hawkins, W., V.G. Leonard, C.M. Coles	Production of Xanthurenic Acid from Tryptophan in Pregnancy and in Various States of Nitrogen Balance. Am. J. Physiol. 190, 419, 1957
Heller, L.	Störungen des Tryptophanstoffwechsels in der Schwangerschaft und bei Toxikosen. Zugleich ein Beitrag zur Frage des Vitaminbedarfes in der Schwangerschaft. Medizinische 37, 1454, 1958

Hope, D.B.	Pyridoxal Phosphate as the Coenzyme of the Mammalian Decarboxylase für L-Cysteine Sulphinic and L-Cysteic Acids. Biochem. J. 59, 497, 1955
Hove, E.L., P.L. Harris	Covitamin Studies V. The Interrelation of Alpha-Tocopherol and Essential Unsaturated Fat Acids. J. Nutrit. 31, 699, 1946
Hueper, W.C.	Prevention and Treatment of Atherosclerosis. Clinics, Med. N. Amer. 33, 773, 1949
Kinsell, L.W., G.D. Michaels, R.W. Friskey, S. Splitter	Essential Fatty Acids, Lipid Metabolism and Atherosclerosis. Lancet I, 334, 1958
Knapp, A., B. Gassmann	Vitamin B_6-Mangel und Harnausscheidung von Xanthurensäure und anderen Tryptophanmetaboliten bei Kranken. I. Mitteilung: Vitamin B_6-Mangelzustände bei Hauterkrankungen. Klin. Woch. 15, 732, 1958
Kleinsorge, G., A. Zielke	Untersuchungen über die Einwirkung verschiedener ungesättigter Fettsäuren und der Vitamine B_6 und E auf die tierexperimentelle Arteriosklerose und das Verhalten der Serumlipoide beim Menschen. Therap. Umschau 11, 367, 1959
Klenk, E.	Über die Bildung der C_{20} und C_{22}-Polyenfettsäuren im Tierkörper. Naturwiss. 41, 61, 1954
Kotake, Y. jr., T. Inada	Studies on Xanthurenic Acid I. The Effect of Fatty Acid and Its Relation to Pyridoxine. J. Biochem. 40, 287, 1953
Kotake, Y. jr., S. Tani	Studies on Xanthurenic Acid III. Xanthurenic Acid in the Urine of Diabetic Patients. J. Biochem. 40, 295, 1953
Kratzer, F.H., D.E. Williams	The Relation of Pyridoxine to the Growth of Chicks Fed Rations Containing Linseed Oil Meal. J. Nutrit. 36, 297, 1948
Lepkovsky, S., E. Nielsen	A Green Pigment-Producing Compound in Urine of Pyridoxine-Deficient Rats. J. Biol. Chem. 144, 135, 1942

Lepkovsky, S., E. Roboz, A.J. Haagen-Smitt — Xanthurenic Acid and Its Role in the Tryptophane Metabolism of Pyridoxine-Deficient Rats. J. Biol. Chem. 149, 195, 1943

Malmros, H., G. Wigand — Die Einwirkung gewisser animalischer und vegetabilischer Fettstoffe auf die Serumlipoide. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 13, 315, 1957

Martens, F.W., D.W. Hoskins — Failure of Parenterally Administered Pyridoxine to Influence Serum-Cholesterol Levels and Development of Atherosclerosis in Cholesterol Fed Rabbits. Circul. Res. 6, 159, 1958

Maske, H. — Untersuchungen über einen Test zum Nachweis des Vitamin B6-Mangels. Quantitative Xanthurensäurebestimmung im Harn nach Gaben von D,L-Tryptophan. Klin. Woche Bd. I, 561, 1957

Mc Farland, W. — Effect of High Pyridoxine Intake in Cholesterol-Fed Chicks. Archiv. Pathol. 55, 503, 1953

Mc Henry, E.W., G. Gavin — The B Vitamins and Fat Metabolism. IV. Synthesis of Fat from Protein. J. Biol. Chem. 138, 471, 1941

Mead, J.F., D.R. Howton — Metabolism of Essential Fatty Acids. VII. Conversion of γ-Linolenic Acid to Arachidonic Acid. J. Biol. Chem. 229, 575, 1957

Meister, A., P.F. Downey — Evidence for Participation of Vitamin B_6 in Glutamine-α-Keto Acid Transamination-Deamidation Reaction. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 91,49,1956

Meister, A., H.P. Morris, S.V. Tice — Effect of Vitamin B_6 Deficiency on Hepatic Transaminase and Cysteine Desulfhydrase Systems. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 82,301,1953

Metzler, D.E., M. Ikawa, E.E. Snell — A General Mechanism for Vitamin B_6 Catalised Reaction. J. Am. Chem. Soc. 76, 648, 1954

Miller, E.C., C.A. Baumann — Relative Effects of Casein and Tryptophane on the Health and Xanthurenic Acid Excretion of the Pyridoxine-Deficient Mice. J. Biol. Chem. 157, 551, 1945

Mueller, J.F., J. Iacono, J.J.Will, W. Repasky	The Effect of Desoxypyridoxine Induced Vitamin B_6 Deficiency on Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism in Human Beings. J. Lab. Clin. Med. 54, 929, 1959
Musajo, L.	Zitiert aus: Konstitution und neue Synthesen der Xanthurensäure. Musajo, L. und M. Minchilli, Ber. dtsch. chem. Gesell. 74 (B),1839, 1941
Musajo, L., D. Coppini	Sulla Determinazione Degli Acidi Chinurenico e Xanthurenico. Farmaco, 6, 535, 1951 (Experentia, rol. 7, 20, 1951)
Musajo, L., M. Minchilli	Konstitution und neue Synthesen der Xanthurensäure. Ber. dtsch. chem. Gesell. 74 (B), 1839, 1941
Musajo, L., A. Spada,E.Casini	Zitiert aus: Excretion of Coniugated 2-Amino-3-Hydroxyacetophenone by Man and Its Signivicance in Tryptophan Metabolism. Dalgliesh, C.E. Biochem. J. 61, 334, 1955
Mushett, C.W., G.A. Emerson	Arteriosclerosis in Pyridoxine-Deficient Monkeys and Dogs. Federat. Proc. 15, 526, 1956
Nelson, A.N.	Blood Correction in Arteriosclerosis and Its Hypotensive Effect. North West. Med. 51, 860, 1952
Neuweiler, W.	Über die Versorgungslage und den Bedarf an Vitamin B_6 bei Graviden. Schweiz. med. Wschr. 84, 883, 1954
Olsen, N.S., W.E. Martindale	(I) Relation of Pyridoxine Deficiency and Hypertension in the Rat. Federat. Proc. II, 115, 1952
Olsen, N.S., W.E. Martindale	(II) Studies on Chronic Vitamin B_6 Deficiency in the Rat. I. Changes in the Intact Animal. J. Nutrit. 53, 317, 1954
Porter, C.C., J. Clark,R.H.Silber	(I) The Effect of Pyridoxine analoques on Tryptophane Metabolism in the Rat. J. Biol. Chem. 167, 573, 1947
Porter, C.C., J. Clark,R.H.Silber	(II) The Effect of B-Vitamin Deficiencies on Tryptophane Metabolism in the Rat. Archiv. Biochem. a. Bioph. 18,339,1948

Price, J.M., L.W. Dodge — Occurence of 8-Methyl-Ether of Xanthurenic Acid in Normal Urine. J. Biol. Chem. 223, 699, 1956

Price, J.M. K. Satoh — Fluoremetric Determination of Kynurenic Acid and Xanthurenic Acid in Human Urine. J. Biol. Chem. 230, 781, 1958

Rabe, E.F., M. Plonko — A Study in Patients with Anemia, Convulsions, and Infections. Amer. J. Dis. Child. 92, 382, 1956

Register, U.D. U.J. Lewis, W.R. Ruegamer, C.A. Elvehjem — Studies on the Nutritional Adequacy of Army Combat Rations. J. Nutrit. 40, 281, 1950

Reiser, R. — The Synthesis and Interconversions of Polyunsaturated Fatty Acids by the Laying Hen. J. Nutrit. 44, 159, 1951

Rieckehoff, J.G., R.T.Holman G.O. Burr — Polyethenoid Fatty Acid Metabolism. Effect of Dietary Fat on Polyethenoid Fatty Acids of Rat Tissues. Archiv. Biochem. 20, 331, 1949

Rinehart, J.F., L.D. Greenberg — (I) Arteriosclerotic Lesions in Pyridoxi Deficient Monkeys. Am. J. Pathol. 25, 481, 1949

Rinehart, J.F., Greenberg, L.D. — (II) Pathogenesis of Experimental Arteriosclerotic Lesions in Pyridoxine Deficiency. With Notes on Similarities to Human Arteriosclerosis. Arch. Pathol. 51, 12, 1951

Rinehart, J.F., L.D. Greenberg — (III) Vitamin B_6-Deficiency in the Rhesus Monkey. With Particular Reference to the Occurence of Atherosclerosis, Dental Caries, and Hepatic Cirrhosis. Am. J. Clin. Nutrit. 4, 318, 1956

Rinehart, J.F., L.D. Greenberg — (IV) Plasma-Cholesterol Levels of Cholesterol Fed Control and of Pyridoxin Deficient Monkeys. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 76,580, 1951

Rosen, F., J.W.Huff, W.A. Perlzweig — The Role of B_6 Deficiency in the Tryptophane-Niacine Relationship in Rats. J. Nutrit. 33, 561, 1947

Rosen, F., R.S. Lowry, C.E. Folsome, J.S. Behrman — Studies on the Urinary Excretion of "Xanthurenic Acid" during Normal and Abnormal Pregnancy. A Survey of the Excretion of "Xanthurenic Acid" in Normal and Nonpregnant, Normal Pregnant, Praeeclamptic, and Eclamptic Women. Am. J. Obstr. a. Gynec. 62, 84, 1951

Rosen, F., R.S. Lowry, H. Sprince — A Rapid Assay for Xanthurenic Acid in Urine. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 77,399, 1951

Rosen, D.H., G.D.Maengwynn-Davies, B.Becker, HH.Stone, J.S. Friedenwald — Xanthurenic Acid Excretion Studies in Diabetes with and without Retinopathy. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 88,321, 1955

Rothstein, M., D.M. Greenberg — Studies on the Metabolism of Xanthurenic Acid-4-C-14. Archiv. Biochem. a. Bioph. 68,206,1957

Rutstein, D.D. E.F. Ingenito, J.M. Craig, M. Martinelli — Effects of Linolenic and Stearic Acids on Cholesterol-Induced Lipoid Deposition in Human Aortic Cells in Tissue-Culture. Lancet I, 545, 1958

Sakuragi, T. — The Function of Vitamin B_6 in Fat Metabolism. J. Am. Oil Chem. Soc. 36, 251, 1959

Sakuragi, T., F.A. Kummerow — Antioxydative Activity of Derivatives of Vitamin B_6 and Structurally Related Compounds. J. Am. Oil Chem. Soc. 35, 401, 1958

Sarma, P.S., E.E. Snell, C.A. Elvehjem — The Bioassay of Vitamin B_6 in Natural Materials. J. Nutrit. 33, 121, 1947

Sarret, H.P. — The Effect of B-Vitamins upon the Tryptophane Metabolism in Man. J. Biol. Chem. 182, 671, 1950

Sarret, H.P., G.A. Goldsmith — Metabolism of L and D,L-Tryptophan in Normal Man and Pellegrins. J. Biol. Chem. 182,679, 1959

Schettler, G., K. Kirsch, E. Kuhn, M. Knedel, H. Ott, H. Schlüssel, P. Schölmerich, W. Günther — Die Vitamine A + E + B_6 in der Behandlung der Arteriosklerose. Dtsch. med. Wschr. 17, 732, 1960

Schrade, W., R.Biegler, E. Böhle — (I) Über Veränderungen des Blutfettsäuregehaltes bei der Arteriosklerose und ihre Bedeutung für die Therapie. Dtsch. med. Wschr. 32, 1355, 1958

Schrade, W., R. Biegler, E. Böhle — (II) Über Veränderungen des Blutfettsäuregehaltes bei der Arteriosklerose und ihre Bedeutung für die Therapie. Dtsch. med. Wschr. 33, 1396, 1958

Schroeder, H.A. — (I) Is Atherosclerosis a Conditioned Pyridoxal Deficiency? J. Chron. Dis. 2, 28, 1955

Schroeder, H.A. — (II) A Practical Method for Reduction of Plasma Cholesterol in Man. J. Chron. Dis. 4, 461, 1956

Seeliger, O. — Vitamin B_6-Levels in Patients with Carcinoma. J.A.M.A. 164, 594, 1957

Sherman, H., L.M. Campling, R.S. Harris — Pyridoxine and Fats in Metabolism. Federat. Proceed 9, 371, 1950

Shwartzman, G., H. Hift — Transamination Reaction in Normal and B_6-Deficient Hamsters. J. Nutrit. 44, 575, 1951

Silberberg, R., B.M.Levy — Skeletal Growth in Pyridoxine Deficient Mice. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 67, 259, 1948

Sinclair, H.M. — (I) Pyridoxal Phosphate as Coenzyme of Histaminase. Biochem. J. 51, X, 1952

Sinclair, H.M. — (II) Deficiency of Essential Fatty Acids and Atherosclerosis. Lancet I, 381, 1956

Siperstein, M.D., A.W. Murray — Cholesterol Metabolism in Man. J. Clin. Investig. 34, 1449, 1955

Smedley-Mac Lean, Nunn — Zitiert aus: The Effect of Fat Level of the Diet on General Nutrition VII. Comparison of the Potency of Arachidonic and Linoleic Acids in Furnishing the Requirements for Essential Fatty Acids in the Rat. Greenberg, S.M., L.E.Albert, A.J. Deuel jr. and F.B. Brown. J. Nutrit. 45, 521, 1951

Snell, E.E. — Discussion. Am. J. Clin. Nutrit. 4, 374, 1956

Steinberg, G., W.H. Slaton, D.R. Howton	Metabolism of Essential Fatty Acids IV. Incorperation of Linoleate into Arachidonic Acid. J. Biol. Chem. 220, 257, 1956
Stix-Glazer, H., J.F. Mueller, C. Thompson, V.R. Hawkins, R.W. Vilter	A Study of Urinary Excretion of Xanthurenic Acid and other Tryptophan Metabolites in Human Beings with Pyridoxine-Deficiency Induced by Desoxypyridoxine. Archiv. Biochem. 33, 243, 1951
Tappel, A.L.	Studies of the Mechanism of Vitamin E Action. III. In vitro Copolymerization of Oxidized Fats with Protein. Archiv. Biochem. 54, 266, 1955
Thiedering, F. jr.	Vitamin-B_6-Mangel, klinisches Bild, Diagnose und Behandlung. Medizinische, 51, 1763,1955
Tulpule, P.G., V.N. Patwardhan	(I) Influence of Pyridoxine on Fat Metabolism. The Composition of Tissue Lipids in Fat and Pyridoxine Deficiency. Ind. J. Med. Res. 38, 3, 1950
Tulpule, P.G., V.N. Patwardhan	(II) The Effect of Fat and Pyridoxine Deficiencies on Rat Liver Dehydrogenates. Archiv. Biochem. 39, 450, 1952
Turpeinen, O.	Zitiert aus: The Relation Between B_6 and the Unsaturated Fatty Acid Factor. Birch, T.W. J. Biol. Chem. 124, 775, 1938
Vanotti, A., L.A. Gervasoni	Action des Vitamines Liposolubles A et E sur le Métabolisme des Lipides chez les Artériosclereux. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 13, 363, 1957
Vilter, R.W.	The Metabolism of Vitamin B_6 in Human Beings. Am. J. Clin. Nutritt 4, 378, 1956
Wachstein, M.	Evidence for Abnormal Vitamin B_6 Metabolism in Pregnancy and Various Diseases States. Am. J. Clin. Nutrit. 4, 369, 1956
Wachstein, M., A. Gudaitis	(I) Detection of Vitamin B_6-Deficiency. Utilization of an Improved Method for Rapid Determination of Xanthurenic Acid in Urine. Am. J. Clin. Pathol. 22, 652, 1952

Wachstein, M., A. Gudaitis — (II) Disturbance of Vitamin-B6 Metabolism in Pregnancy. J. Lab. Clin. Med. 4, 550, 1952

Wachstein, M., A. Gudaitis — (III) Disturbance of Vitamin-B6 Metabolism in Pregnancy. Am. J. Obstret. Gynec. 66, 1207, 1953

Wachstein, M., A. Gudaitis — (IV) Disturbance of Vitamin-B6 Metabolism in Pregnancy. J. Lab. Clin. Med. 42, 98, 1953

Wachstein, M., S. Lobel — (I) Abnormal Tryptophan Metabolites in Human Pregnancy and Their Relation to Deranged Vitamin B_6-Metabolism. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 86,624, 1954

Wachstein, M., S. Lobel — (II) The Relation Between Tryptophane Metabolism and Vitamin B_6 in Various Diseases as Studied by Paper Chromatography. Am. J. Clin. Pathol. 26, 910, 1956

Weitzel, G., E. Buddecke, F.J. Strecker, U. Roester — Zinkbindungsvermögen und Blutzuckerwirkung von Xanthurensäure, Kynurenin und Tryptophan. Ztschrift physiol. Chem. 298,164, 1954

Weitzel, G., E. Buddecke — Antiatherosklerotische Wirkstoffe. Klin. Wschr. 34, 1172, 1956

Widmer, C. jr., R.T. Holman — Polyethenoid Fatty Metabolism. II. Deposition of Polyunsaturated Fatty Acids in Fat Deficient Rats upon Single Fatty Acid Supplementation. Archiv. Biochem. 25, I, 1950

Wiseman, M.H., M. Kalant, M.M. Hoffman — Tryptophan Metabolism in Normal and Diabetic Subjects. J. Lab. a. Clin. Med. 52, 27, 1958

Wiss, O. — Der enzymatische Abbau des Kynurenins und 3-Oxy-Kynurenins im tierischen Organismus. Ztschrift physiol. Chem. 293, 106, 1953

Witten, P.W., R.T. Holman — Polyethenoid Fatty Acid Metabolism. VI. Effect of Pyridoxine on Essential Fatty Acid Conversions. Archiv. Biochem. 41, 266, 1952

Für die Überlassung des Themas sowie für die großzügige Unterstützung bei seiner Bearbeitung danke ich Herrn Professor Dr. med. F.A. Pezold.

Herrn Dr. med. et Dr. rer. nat. Weller aus der I. Medizinischen Universitätsklinik gilt mein besonderer Dank für vielfältige Anregungen und Hilfen.

Lebenslauf

Moses Fichtenbaum, geboren am 25.3.1932 in Rudnik/Polen.

Schulbesuch: 1939 erste Klasse der Volksschule in Rudnik, die folgenden zwei in Lemberg. 1946 - 1949 3 Klassen an dem hebräischen Gymnasium im UNRRA-Lager in Berlin und Ulm a/D. Von November 1949 bis Juni 1951 Vorbereitung auf die Reifeprüfung an Gabbes Privatlehranstalten in Berlin-Wilmersdorf.

Am 12. Juni 1951 Reifeprüfung als Extranier an der Rheingau-Schule in Berlin-Friedenau.

1951 - 1958 Medizinstudium (Humanmedizin) an der Freien Universität Berlin. Im August 1954 ärztliche Vorprüfung, im März 1958 ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß der Freien Universität Berlin.

Seit Mai 1959 bis April 1961 Medizinalassistent, zunächst am Städt. Krankenhaus Berlin-Neukölln, dann Städt. Krankenhaus am Mariendorfer Weg, Berlin-Neukölln, und am Städt. Krankenhaus Berlin-Britz.